

Aus der Medizinischen Klinik I
(Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie)
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Expression der HIV-Corezeptoren CCR5 und CXCR4
auf intestinalen T-Lymphozyten
und auf T-Lymphozyten des peripheren Blutes

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Camilla Rothe
aus
Heidelberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Zeitz
2. Prof. Dr. med. A. Stallmach
3. Prof. Dr. rer. nat. B. Munz

Datum der Urkundenverleihung: 01.06.2008

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Camilla Rothe, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die Expression der HIV-Corezeptoren CCR5 und CXCR4 auf intestinalen T-Lymphozyten und auf T-Lymphozyten des peripheren Blutes“ selbst verfasst habe und dass ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Danksagung

Hiermit möchte ich meinen Betreuern Dr. Reiner Ullrich und Dr. Hagen Bode, sowie meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Zeitz sehr herzlich für die Betreuung dieser Arbeit danken.

Sylvia Münchow, Uschi Schreiber, Ulrike Dethlefs und Magelie Gärtner danke ich für ihre geduldige und tatkräftige Unterstützung im Labor.

Prof. Heinz J. Buhr, Herrn PD Anton J. Kroesen und zahlreichen Kollegen der Chirurgischen Klinik I möchte ich für die exzellente Kooperation bei der Übergabe der Operationspräparate danken.

Sieglinde Lüderitz, Klara Kolles, Karin Härter, Ingrid Lichtenstein und Ursula Lempart danke ich für ihre großzügige Blutspende.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich von Herzen für ihre kontinuierliche mentale Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1. 1. Die Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV).....	1
1.1.1. Epidemiologie.....	1
1.1.2. Klassifikation und Morphologie des HI-Virus.....	1
1.1.3. Der Replikationszyklus von HIV.....	3
1. 2. Die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4 und ihre Rolle im Rahmen der HIV-Infektion.....	4
1.2.1. Wissenschaftshistorische Einführung.....	4
1.2.2. Chemokine und Chemokinrezeptoren: Struktur, Funktion und Nomenklatur.....	6
1.2.2.1. CXCR4	7
1.2.2.2. CCR5	8
1.2.3. Die Bedeutung von CCR5 und CXCR4 für den Verlauf der HIV- Infektion.....	9
1. 3. Das mukosale Immunsystem und seine Bedeutung für die HIV- Infektion.....	10
1.3.1. Einführung.....	10
1.3.2. Aufbau der intestinalen Mukosa	10
1.3.3. Lamina propria Lymphozyten (LPL).....	12
1.3.4. Intraepitheliale Lymphozyten (IEL).....	13
1.3.5. Die mukosale HIV-Infektion.....	15
1.4. Fragestellungen.....	16
2. Material und Methoden.....	18
2.1. Patienten.....	18
2.2. Zellisolation.....	18
2.2.1. Isolation von IEL und LPL.....	18
2.2.2. Isolation von PBL.....	19
2.3. Zellanalyse.....	20
2.3.1. Das Prinzip der Fluoreszenzzytometrie.....	20

2.3.2. Zellfärbung.....	21
2.3.3. Fluoreszenzzytometrische Analyse der isolierten Zellen.....	22
2.4. Statistik.....	23
3. Ergebnisse.....	24
3.1. Expression von CCR5 und CXCR4 auf T-Lymphozyten der intestinalen Mukosa und des peripheren Blutes.....	24
3.2. Expression von CCR5 und CXCR4 auf CD4- und CD8-positiven T-Zellen	25
3.3. Expression von CCR5 und CXCR4 auf TCR $\alpha\beta$ - und TCR $\gamma\delta$ -positiven T -Zellen.....	28
3.4. Co-Expression von CCR5 und CXCR4 mit Markern der T- Zelldifferenzierung.....	28
3.4.1. CD45R0.....	28
3.4.2. CD103.....	30
3.5. Co-Expression von CCR5 und CXCR4 mit Markern der T- Zellaktivierung.....	30
3.5.1. CD25.....	30
3.5.2. CD69.....	30
3.5.3. HLA-DR	31
4. Diskussion.....	32
5. Zusammenfassung.....	39
6. Bibliographie.....	41
7. Akademischer Lebenslauf.....	55